

Nowe trendy w farmakoterapii jaskry

New trends in glaucoma pharmacotherapy

Dorota Szumny^{1,2}

¹Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg

²Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marta Misiuk-Hojto



NAJWAŻNIEJSZE

W pracy opisano nowe leki, które zostały wprowadzone do leczenia jaskry: netarsudil, latanoprost bunod i cytykolinę.

HIGHLIGHTS

This paper describes the new antiglaucoma medicines: netarsudil, latanoprost bunod and citicoline.

STRESZCZENIE

Pomimo licznych metod leczenia jaskry nadal nie potrafimy wpływać na wszystkie przyczyny jej powstawania. Dlatego badane są liczne substancje o różnych mechanizmach działania. W ostatnim czasie zostały wprowadzone do leczenia 3 leki: cytykolina, netarsudil i latanoprost bunod, które zostaną omówione w tym artykule.

Słowa kluczowe: jaskra, inhibitory kinazy Rho, netarsudil, latanoprost bunod, neuroprotekcja, cytykolina

ABSTRACT

Despite many methods of treating glaucoma, we still cannot affect all causes of this disease. Therefore, many substances with different mechanisms of action are investigated. Recently, 3 drugs have been introduced to the treatment: citicoline, netarsudil and latanoprost bunod, which will be discussed in this article.

Key words: glaucoma, Rho kinase inhibitors, netarsudil, latanoprost bunod, neuroprotection, citicoline

WSTĘP

Pomimo znacznego postępu, który się dokonał od końca lat 80. ubiegłego wieku do czasów obecnych, jaskra jest wciąż chorobą, której terapia nie spełnia wszystkich oczekiwań lekarzy i pacjentów.

Obecnie, dzięki większej świadomości społeczeństwa oraz nowoczesnym urządzeniom diagnostycznym, jesteśmy w stanie wykryć początkowe uszkodzenie jaskrowe, zanim pojawią się zmiany w polu widzenia. Ponadto dysponujemy kilkoma grupami leków, dzięki którym możemy dostosować terapię do indywidualnych potrzeb pacjenta. Mamy również do dyspozycji zabiegi laserowe i ciągle unowocześniane techniki chirurgiczne.

Jednak pomimo ogromnego rozwoju w opiece nad chorym na jaskrę niejednokrotnie spotykamy się z postacią choroby, która postępuje zbyt szybko, a stosowane przez nas leczenie nie jest wystarczająco skuteczne. Każdy rodzaj działania medycznego ma też ograniczenia, które wpływają na terapię.

Dlatego ciągle poszukuje się nowych sposobów leczenia, zarówno w zakresie metod farmakologicznych, jak i laserowych oraz chirurgicznych [1].

Uważa się, że u podłoża rozwoju jaskry leżą podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe, zaburzenia przepływu naczyniowego lub bezpośredni ucisk na włókna nerwowe przez odkształconą blaszkę sitową. Wśród potencjalnych przyczyn uszkodzenia jaskrowego wymienia się także toksyczny wpływ mediatorów komórkowych, apoptozy, deficyt neurotrofin czy reakcję immunologiczną [2].

NOWE LEKI W TERAPII JASKRY

Podstawowym założeniem leczenia farmakologicznego jaskry jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego, które opiera się na głównej przyczynie powstawania uszkodzenia jaskrowego, jaką jest podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe. W tym kierunku prowadzone są badania mające na celu wykrycie nowych substancji do zastosowania w leczeniu jaskry.

W 2017 r. Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaaprobowała 2 leki przeznaczone do leczenia jaskry – netarsulid (inhibitor kinazy Rho) i latanoprost bunod (analog prostaglandyn) [3].

Do inhibitorów kinazy Rho stosowanych miejscowo w kroplach do oczu należą netarsulid (Rhopressa – nazwa handlowa w USA) oraz ripasulid (zarejestrowany w Japonii). Ze względu na to, że należą one do zupełnie nowej grupy leków, wydaje się, że ich wprowadzenie na rynek europejski jest tylko kwestią czasu.

Mechanizm działania inhibitorów kinazy Rho polega na poprawie konwencjonalnego odpływu przez beleczkowanie. Jest to pierwsza grupa leków działająca na poziomie siateczki beleczkowania od wprowadzenia na rynek pilo-

karpiny w 1877 r. Leki te działają jako selektywne inhibitory cytoszkieletu aktywności mięśni gładkich w siateczce beleczkowania, prowadząc do zmniejszenia oporu odpływu cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkowania i tym samym do obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego [4].

Działanie leków z tej grupy jest wysoce zależne od dawki. Dlatego w wyższych stężeniach wykazują one niechcianą reaktywność krzyżową z innymi szlakami kinazy białkowej, co może skutkować pojawieniem się ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jednak najczęściej do tej pory obserwowanymi działaniami niepożądanymi są zależne od dawki zadrażnienia spojówek. Zaleca się dawkowanie tych leków raz dziennie [5].

Nowym pomysłem terapeutycznym jest analog prostaglandyn uwalniający tlenek azotu o nazwie latanoprost bunod (Vyzulta – nazwa handlowa w USA), w którym do cząsteczki latanoprostu została dołączona część odpowiadająca za uwalnianie tlenu azotu. Dzięki tej modyfikacji działanie latanoprostu, polegające na zwiększeniu odpływu cieczy wodnistej drogą naczyniówkowo-twardówkową, zostało wzbogacone dodatkową poprawą odpływu przez siateczkę beleczkowania i kanał Schlemma, poprzez indukowanie relaksacji cytoszkieletu przez tlenek azotu [3].

W tym przypadku można więc mówić raczej nie o nowej grupie, lecz o dodaniu nowych właściwości do leku już istniejącego na rynku. Z taką sytuacją mamy do czynienia w okulistyce w przypadku antagonistów receptorów β -adrenergicznych (timolol vs betaksolol, karteolol) lub w obrębie tej samej grupy leków w leczeniu nadciśnienia tętniczego (np. nebiwolol – jest β -adrenolitykiem, który posiada przyłączony do cząsteczki atom NO warunkujący jego zdolności poprawy przepływu krwi w mikrokrążeniu dzięki naczyniorozszerzającym właściwościom NO).

Hipotezy dotyczące przyczyn uszkodzenia jaskrowego oprócz podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego wskazują także na neurodegenerację jako możliwy czynnik uszkodzenia nerwu wzrokowego w niektórych postaciach jaskry [6].

Odpowiedzią na tę koncepcję jest podejście terapeutyczne określane mianem neuroprotekcji. Obejmuje ono strategie terapeutyczne chroniące neurony przed uszkodzeniem i śmiercią. Odnosi się do każdej interwencji – zewnętrznej lub wewnętrznej – wpływającej na nerw wzrokowy, która prowadzi do zmian wewnątrzkomórkowych polegających na zachowaniu równowagi pomiędzy sygnałami przeżycia i śmierci na korzyść przeżycia komórek [7]. Celem leczenia jaskry i innych chorób neurodegeneracyjnych jest jak najdłuższe utrzymanie przy życiu neuronów i zapobieganie śmierci komórek [8–11].

Zauważono, że wiele widocznych zmian w aksonach i procesach zachodzących w neuronach pojawia się na długo przed uszkodzeniem i śmiercią komórek nerwowych w jaskrze. Dzięki temu możliwe jest wykrycie progresji tej cho-

roby długo przed śmiercią komórek i znacznym zaawansowaniem ubytków w polu widzenia.

W ostatnich latach na rynku polskim pojawiła się dodatkowa opcja terapeutyczna w postaci tabletek zawierających cytykolinę. Nie może ona zastąpić dotychczasowego leczenia, ale dostępne do tej pory badania pozwalają przypuszczać, że może stanowić pomoc w leczeniu uzupełniającym [9–11].

Cytykolina (CDPCho, cytydino-5'-difosfocholina, CDP-cholina) występuje naturalnie w komórkach organizmów żywych. Jest syntetyzowana z cytydyny i choliny. Na skalę przemysłową wytwarzana jest z drożdży piwowskich przy użyciu metod biotechnologicznych. Cytykolina została wprowadzona do lecznictwa w latach 70. ubiegłego wieku. Po raz pierwszy zastosowano ją jako lek nootropowy w leczeniu choroby Parkinsona w Japonii. Podawana była w iniekcjach jedynie w leczeniu szpitalnym.

Jej właściwości neuroprotektoryjne odkryto w 1981 r. Dowiedziano, że cytykolina hamuje uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych z fosfolipidów błon komórek nerwowych podczas niedokrwienia mózgu. Na podstawie dostępnych badań uważa się, że mechanizmy neuroprotektoryjnego działania cytykoliny polegają na ochronie neuronów przed toksycznością glutamianu, wpływie na synaptogenezę, hamowaniu neurodegeneracji przez indukcję zmian fenotypu neuronów oraz hamowaniu demielinizacji i pobudzeniu remielinizacji.

Cytykolina jest prekursorem fosfatydylocholine – jednego z najważniejszych fosfolipidów błony komórkowej, który wraz z pozostałymi fosfolipidami odpowiada za utrzymanie prawidłowych funkcji błony komórkowej. Zmiany stężenia cytykoliny modyfikują syntezę 80% fosfolipidów ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia w błonie komórkowej neuronów i metabolizmie fosfolipidów leżą u podłoża niektórych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak: otępienie naczyniowe, choroba Alzheimera i upośledzenie funkcji poznawczych. Natomiast zmiany metabolizmu fosfatydylocholine wywołują kaskadę apoptotyczną. Ponadto cytykolina przywraca poziom składnika fosfolipidowego – kardiolipiny, składnika wewnętrznej błony mitochondrialnej [12].

Cytykolina zwiększa także poziom niektórych neurotransmiterów mózgu, takich jak dopamina, noradrenalina czy serotonina, i służy jako donator choliny w biosyntezie acetylocholine. Charakteryzuje się również właściwościami nootropowymi (poprawiającymi funkcje poznawcze: pamięć, kreatywność, motywację) – pobudza mózgowy metabolizm glukozy [13].

Ze względu na właściwości potwierdzone w badaniach doświadczalnych stosowanie cytykoliny badano również jako obiecującą strategię terapeutyczną w niedokrwieniu mózgu, chorobie Alzheimera, chorobie Parkinsona oraz w chorobach oczu, takich jak: niedowidzenie, przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego i jaskra.

W badaniach klinicznych nad cytykoliną stosowaną u chorych na jaskrę zauważono stabilizację lub poprawę parametrów elektrofizjologicznych oraz pola widzenia [13].

Dawki terapeutyczne cytykoliny wynoszą 500–2000 mg/24 h (7–28 mg/kg mc.). Zalecane dawkowanie: 2 razy 1 tabletka. Działania niepożądane są rzadkie i dotyczą dolegliwości żołądkowo-jelitowych, niepokoju i drażliwości.

Pomimo że obecnie toczą się liczne badania przedkliniczne nad substancjami o potencjalnym działaniu neuroprotektoryjnym, przeprowadzenie badań klinicznych tych leków jest trudne. Spowodowane jest to nieznaną często patogenezą choroby, niepewnymi celami terapeutycznymi czy nieprzewidywalnymi modelami zwierzęcymi jaskry. Postęp uszkodzenia pola widzenia jest na ogół istotnym czynnikiem ocenianym w badaniach klinicznych, mającym na celu ocenę neuroprotektoryjnego działania leków. Jednakże, ponieważ postęp jaskry jest powolny, a progresja pola widzenia cechuje się dużą zmiennością między pacjentami, badania kliniczne oceniające skuteczność leków neuroprotektoryjnych wymagałyby dłuższego czasu (co najmniej 4–5 lat), co oznacza wysokie koszty i ryzyko biznesowe. Patrząc z tej perspektywy, przemysł farmaceutyczny może nie być skłonny do inwestowania w programy neuroprotekcji. Innym ograniczeniem badań progresji w polu widzenia jako czynnika oceniającego skuteczność stosowanego leczenia jest to, że do utraty pola widzenia dochodzi, gdy ok. 40–50% komórek zwojowych siatkówki jest martwych [2, 14]. W związku z tym podstawowe badania koncentrują się obecnie na walidacji nowych metod wczesnego diagnozowania jaskry, mających na celu ocenę śmierci lub dysfunkcji komórek zwojowych siatkówki, które można ocenić za pomocą obrazowania siatkówki i badań elektrofizjologicznych *in vivo* [2].

TERAPIE JASKRY W PRZYSZŁOŚCI

Kierunki rozwoju nowych terapii leczenia jaskry w przyszłości dotyczą hamowania glutamianu, blokady receptorów NMDA, wpływu na receptory purynergiczne, hamowania iNOS-2 (indukowalnej syntazy tlenu azotu-2), nukleotydów, melatoniny, siRNA, egzogennie dawkowanych neurotrofin, antyoksydantów, aktywatorów białka transkrypcyjnego 3 (STAT-3), inhibitorów proteazy, inhibitorów kaspazy, erytropoetyny, receptorów purynergicznych, aktywatorów kanałów K_{ATP} , cząsteczek gazów (NO, CO and H_2S), hormonów (np. estradiol), inhibitorów deacetyazy histonów, ligandów dopaminergicznych i serotoninergicznych, kanabinoidów, szczepionek neuroprotektoryjnych (np. R16 z użyciem białka pochodzącego z komórek zwojowych siatkówki) i terapii genowej [2, 15, 16].

Obecnie nikt nie jest w stanie określić, które z tych leków ostatecznie przejdą do fazy badań klinicznych, a tym bardziej, które ją pozytywnie zakończą.

PODSUMOWANIE

Pozornie od wielu lat w dziedzinie farmakoterapii jaskry nie zauważamy żadnego postępu. Jest to spowodowane obecnością różnych rodzajów skutecznego leczenia: farmakologicznego, laserowego i chirurgicznego. Nie ma już presji czasu oraz poczucia, że nie możemy pacjentom zaproponować żadnego leczenia. Obecne badania nowych leków skupiają się na poszukiwaniu substancji działających na mniej oczywiste niż podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe przyczyny uszkodzenia jaskrowego. Warto też pamiętać, że czas potrzebny na przeprowadzenie badań przedklinicznych i klinicznych przed wprowadzeniem nowego leku na rynek jest zwykle bardzo długi.

Mamy nadzieję, że nowe terapie poprawią w przyszłości kontrolę nad jaskrą, która nadal pozostaje groźną dla widzenia chorobą.

ADRES DO KORESPONDENCJI dr n. med. Dorota Szumny

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2
e-mail: dorotaszumny@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Yang X, Zeng Q, Goktas E, et al. T-Lymphocyte Subset Distribution and Activity in Patients with Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(4): 877-888.
2. Bucolo C, Platania CBM, Drago F, et al. Novel Therapeutics in Glaucoma Management. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(7): 978-992.
3. Fingeret M, Gaddie IB, Bloomenstein M. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024%: a new treatment option for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Exp Optom* 2019. DOI: 10.1111/cxo.12853. [Epub ahead of print].
4. Khouri AS, Serle JB, Bacharach J, et al. Once-Daily Netarsudil vs Twice-Daily Timolol in Patients with Elevated Intraocular Pressure, the Randomized Phase 3 ROCKET-4 Study. *Am J Ophthalmol* 2019. [Epub ahead of print].
5. Kahook MY, Serle JB, Mach FS, et al. Long-term Safety and Ocular Hypotensive Efficacy Evaluation of Netarsudil Ophthalmic Solution. *Am J Ophthalmol* 2019. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.01.003. [Epub ahead of print].
6. You Y, Joseph C, Wang C, et al. Demyelination precedes axonal loss in the transneuronal spread of human neurodegenerative disease. *Brain* 2019; 142(2): 426-442.
7. Boyd ZS, Kriatchko A, Yang J, et al. Interleukin-10 receptor signaling through STAT-3 regulates the apoptosis of retinal ganglion cells in response to stress. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(12): 5206-5211.
8. Schmidl D, Schmetterer L, Garhöfer G, et al. Pharmacotherapy of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(2): 63-77.
9. McKinnon SJ, Lehman DM, Tahzib NG, et al. Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Mol Ther* 2002; 5(6): 780-787.
10. Tomita H., Nakazawa T, Sugano E, et al. Nipradilol inhibits apoptosis by preventing the activation of caspase-3 via S-nitrosylation and the cGMP-dependent pathway. *Eur J Pharmacol* 2002; 452(3): 263-268.
11. Tsai JC, Song BJ, Wu Let, et al. Erythropoietin: a candidate neuroprotective agent in the treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2007; 16(6): 567-571.
12. Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 2002; 70(2): 133-139.
13. Parisi V, Oddone F, Ziccardi L, et al. Citicoline and Retinal Ganglion Cells: Effects on Morphology and Function. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16(7): 919-932.
14. Parisi V, Oddone F, Roberti G. Enhancement of Retinal Function and of Neural Conduction Along the Visual Pathway Induced by Treatment with Citicoline Eye Drops in Liposomal Formulation in Open Angle Glaucoma: A Pilot Electrofunctional Study. *Adv Ther* 2019. DOI: 10.1007/s12325-019-0897-z. [Epub ahead of print].
15. Adams CM, Stacy R, Rangaswamy N, et al. Glaucoma – Next Generation Therapeutics: Impossible to Possible. *Pharm Res* 2018; 36(2): 25.
16. Dillinger AE, Guter M, Froemel F, et al. Intracameral Delivery of Layer-by-Layer Coated siRNA Nanoparticles for Glaucoma Therapy. *Small* 2018; 14(50): e1803239.